

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ :	C07K 11/02, C07D 273/00, A61K 31/38	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/11945
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. April 1996 (25.04.96)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/03926	(81) Bestimmungstaaten: AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, LK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Internationales Anmeldedatum: 5. Oktober 1995 (05.10.95)	
(30) Prioritätsdaten: P 44 37 198.5 18. Oktober 1994 (18.10.94) DE	Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).	
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): SCHERKENBECK, Jürgen [DE/DE]; Bechhausen 73, D-42929 Wermelskirchen (DE). PLANT, Andrew [GB/DE]; Walter-Flex-Strasse 20, D-51373 Leverkusen (DE). JESCHKE, Peter [DE/DE]; Heymannstrasse 38, D-51383 Leverkusen (DE). HARDER, Achim [DE/DE]; Europaring 54, D-51109 Köln (DE). MENCKE, Norbert [DE/DE]; Grunder Mühle 2, D-51381 Leverkusen (DE).	
(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).	

(54) Titel: CYCLIC DEPSIPEPTIDE SULFONYLATION, SULFENYLATION AND PHOSPHORYLATION PROCESS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR SULFONYLIERUNG, SULFENYLIERUNG UND PHOSPHORYLIERUNG VON CYKLISCHEN DEPSIPEPTIDEN

(57) Abstract

A process is disclosed for the aromatic sulfonylation, sulfenylation, thiocyanation and phosphorylation of cyclic depsipeptides with 6 to 24 ring atoms, composed of α -hydroxycarboxylic acids and α -aminoacids and containing at least one phenyl residue. The process is characterised in that said cyclic depsipeptides are reacted with sulfonylation, sulfenylation, thiocyanation or phosphorylation reactives, if required in the presence of catalysts, auxiliary substances and/or diluents. Also disclosed are the new compounds so obtained and their use as endoparasiticides.

(57) Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur aromatischen Sulfonylierung, Sulfenylierung, Thiocyanierung und Phosphorylierung von cyclischen Depsipeptiden mit 6 bis 24 Ringatomen, die aus α -Hydroxycarbonsäuren und α -Aminosäuren aufgebaut sind und mindestens einen Phenylrest enthalten, dadurch gekennzeichnet, daß man diese cyclischen Depsipeptide mit Sulfonylierungs-, Sulfenylierungs-, Thiocyanierungs- oder Phosphorylierungsreagenzien gegebenenfalls in Gegenwart von Katalysatoren, Hilfsstoffen und/oder Verdünnungsmitteln umsetzt sowie neue so erhaltene Verbindungen und ihre Verwendung als Endoparasitizide.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Oesterreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BH	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Gaines	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LJ	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Verfahren zur Sulfonylierung, Sulfenylierung und Phosphorylierung von cyclischen Depsipeptiden

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Sulfonylierung, Sulfenylierung, Thiocyanierung und Phosphorylierung von cyclischen Depsipeptiden sowie
5 neue Verbindungen und deren Verwendung als Endoparasitizide.

Cyclische Depsipeptide und ihre Wirkung als Endoparasitizide sind bereits bekannt aus EP 381 173, PCT WO 93/19 053. Die Wirkung dieser Verbindungen ist jedoch nicht in jedem Fall befriedigend.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind

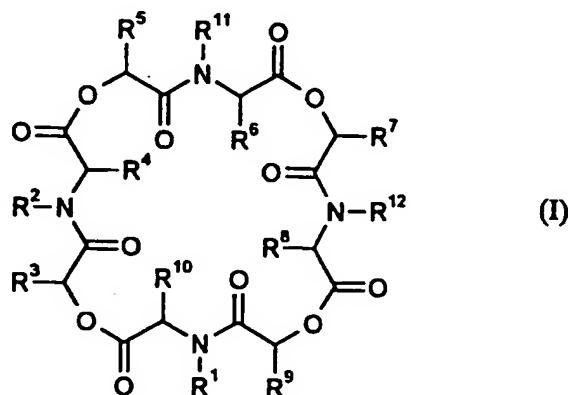
- 10 1. Verfahren zur aromatischen Sulfonylierung, Sulfenylierung, Thiocyanierung und Phosphorylierung von cyclischen Depsipeptiden mit 6 bis 24 Ringatomen, die aus α -Hydroxycarbonsäuren und α -Aminosäuren aufgebaut sind und mindestens einen Phenylrest enthalten, dadurch gekennzeichnet, daß man diese cyclischen Depsipeptide mit Sulfonylierungs-, Sulfenylierungs-, Thiocyanierungs- oder Phosphorylierungsreagenzien gegebenenfalls in Gegenwart von Katalysatoren, Hilfsstoffen und/oder Verdünnungsmitteln umsetzt.
- 15 2. aromatisch sulfonylierte, sulfenylierte, thiocyanierte und/oder phosphorylierte cyclische Depsipeptide mit 6 bis 24 Ringatomen, die aus α -Hydroxycarbonsäuren und α -Aminosäuren aufgebaut sind und mindestens einen Phenylrest enthalten.
- 20

Cyclische Depsipeptide, die als Ausgangsstoffe für das erfindungsgemäße Verfahren eingesetzt werden, sind üblicherweise fermentativ hergestellte Naturstoffe. Von ihrer Struktur her sind sie vergleichbar mit Proteinen. Man würde daher erwarten, daß sie gegenüber aggressiven Chemikalien empfindlich reagieren und ganz oder zumindest teilweise zerstört werden. Überraschenderweise wurde gefunden, daß das erfindungsgemäße Verfahren durchgeführt werden kann, ohne den

- 2 -

Grundkörper der Depsipeptide zu zerstören. Man gelangt so zu Verbindungen, die am Phenylring sulfonyliert, sulfenyliert, thiocyaniert oder phosphoryliert sind und die sich durch hervorragende endoparasitizide Wirkung auszeichnen.

Bevorzugt wird das erfundungsgemäße Verfahren zur Herstellung der neuen und bevorzugten Verbindungen der Formel (I) eingesetzt,



in welcher mindestens einer der Reste

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ für Phenyl oder Benzyl steht, das durch einen Sulfonyl-, Sulfenyl-, Thiocyan- oder Phosphorylrest substituiert ist

10. und in welcher ansonsten die Reste

in welcher

R¹, R², R¹¹ und R¹² für Wasserstoff, gegebenenfalls substituierte Reste C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, Aralkyl, Aryl stehen,

15 R³, R⁵, R⁷, R⁹ für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C₁₋₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy, C₁₋₄-Alkoxy, Aryloxy, Hetaryloxy, Carboxy,

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ (-\text{COH}) \end{array}$, Carboxamid, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ (-\text{O}-\text{C}-\text{NH}_2) \end{array}$, Imidazolyl, Indolyl, Guanidino, -SH

oder C₁₋₄-Alkylthio substituiert sein kann, ferner für gegebenenfalls substituiertes Aryl, Hetaryl oder Aralkyl stehen,

- 3 -

R⁴, R⁶, R⁸, R¹⁰ für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C₁₋₈-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₃₋₇-Cycloalkyl steht, die gegebenenfalls durch Hydroxy, C₁₋₄-Alkoxy, Carboxy, Carboxamid, Imidazolyl, Indolyl, Guanidino, SH oder C₁₋₄-Alkylthio substituiert sein können, sowie für gegebenenfalls substituiertes Aryl, Hetaryl oder Aralkyl stehen.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher mindestens einer der Reste R³ bis R¹⁰ für Benzyl steht, das durch einen Sulfonyl-, Sulfenyl-, Thiocyan- oder Phosphorylrest substituiert ist und in welcher ansonsten die Reste die oben angegebene Bedeutung haben.

10 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) in welcher einer oder beide Reste R³ und R⁷ für Benzyl stehen, das durch einen Sulfonyl-, Sulfenyl-, Thiocyan- oder Phosphorylrest substituiert ist und in welcher ansonsten die Reste die oben angegebene Bedeutung haben.

Als Sulfonyl-, Sulfenyl-, Thiocyan- oder Phosphorylreste seien genannt:

15 -SO₂-A; -SO-A, -S-A, $\text{--}\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{P}}}(\text{Hal})_2$, $\text{--}\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{P}}}(\text{OR})_2$, $\text{--}\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{P}}}(\text{NR}'\text{R}'')_2$, SCN,

wobei

Hal für Halogen steht,

A für Halogen, Hydroxy, -OR, -NH₂, -NHR', -NR'R'' steht,

20 R für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl oder Aralkyl steht,

R' für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Aryl oder Aralkyl steht,

R'' für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Aryl oder Aralkyl steht,

und die Reste R' und R" gemeinsam mit dem angrenzenden Stickstoffatom für einen gegebenenfalls substituierten heterocyclischen Rest stehen, der noch weitere Heteroatome wie N, O oder S enthalten kann.

5 Gegebenenfalls substituiertes Alkyl allein oder als Bestandteil eines Restes in den allgemeinen Formeln bedeutet geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 8, insbesondere 1 bis 5 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl, genannt.

10 Gegebenenfalls substituiertes Alkenyl allein oder als Bestandteil eines Restes in den allgemeinen Formeln bedeutet geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit vorzugsweise 2 bis 6, insbesondere 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Ethenyl, Propenyl-(1), Propenyl-(2) und Butenyl-(3) genannt.

15 Gegebenenfalls substituiertes Cycloalkyl in den allgemeinen Formeln bedeutet mono-, bi- und tricyclisches Cycloalkyl mit vorzugsweise 3 bis 6, insbesondere 3, 5 oder 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl genannt.

20 Gegebenenfalls substituiertes Alkoxy in den allgemeinen Formeln bedeutet geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Methoxy, Ethoxy, n- und i-Propoxy und n-, o- und t-Butoxy genannt.

25 Gegebenenfalls substituiertes Alkylthio in den allgemeinen Formeln bedeutet geradkettiges oder verzweigtes Alkylthio mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Methylthio, Ethylthio, n- und i-Propylthio, n-, o- und t-Butylthio genannt.

30 Halogenalkyl in den allgemeinen Formeln enthält 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome und vorzugsweise 1 bis 9, insbesondere 1 bis 5 gleiche oder verschiedene Halogenatome, wobei als Halogenatome vorzugsweise Fluor, Chlor und Brom, insbesondere Fluor und Chlor stehen. Beispielhaft seien Trifluormethyl,

- 5 -

Chlor-di-fluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl und Pentafluormethyl, Perfluor-t-butyl genannt.

Gegebenenfalls substituiertes Aryl in den allgemeinen Formeln bedeutet vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Naphthyl, insbesondere Phenyl.

- 5 Gegebenenfalls substituiertes Aralkyl in den allgemeinen Formeln bedeutet gegebenenfalls im Arylteil und/oder Alkylteil substituiertes Aralkyl mit vorzugsweise 6 oder 10, insbesondere 6 Kohlenstoffatomen im Arylteil (vorzugsweise Phenyl oder Naphthyl, insbesondere Phenyl) und vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei der Alkylteil geradkettig oder verzweigt sein kann. Beispielsweise und vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Benzyl und Phenylethyl genannt.

- 10 Gegebenenfalls substituiertes Hetaryl allein oder als Bestandteil eines Restes bedeutet in den allgemeinen Formeln 5- bis 7-gliedrige Ringe mit vorzugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen. Als Heteroatome stehen Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff. Beispielsweise und vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Furyl, Thiophenyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, 1,2- und 1,2,4-Triazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, 1,2,3-, 1,3- und 1,2,4- und 1,2,5-Oxadiazolyl, Azepinyl, Pyrrolyl, Isopyrrolyl, Pyridyl, Piperazinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, 1,3,5-, 1,2,4- und 1,2,3-Triazinyl, 1,2- und 1,2,3-, 1,3,6- und 1,2,6-Oxazinyl, Oxepinyl, Thiepinyl und 1,2,4-Diazepinyl genannt.

- 15 Die gegebenenfalls substituierten Reste der allgemeinen Formeln können einen oder mehrere, vorzugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 bis 2 gleiche oder verschiedene Substituenten tragen. Als Substituenten seien beispielhaft und vorzugsweise aufgeführt:

- 20 Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl und n-, i- und t-Butyl; Alkoxy mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Ethoxy, n- und i-Propyloxy und n-, i- und t-Butyloxy; Alkylthio mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methylthio, Ethylthio, n- und i-Propylthio und n-, i- und t-Butylthio; Halogenalkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen und vorzugsweise 1 bis 5, insbesondere

- 6 -

- 1 bis 3 Halogenatomen, wobei die Halogenatome gleich oder verschieden sind und als Halogenatome, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, insbesondere Fluor stehen, wie Difluormethyl, Trifluormethyl; Hydroxy; Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom, insbesondere Fluor, Chlor, Cyano; Nitro; Amino; Monoalkyl- und Dialkylamino mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, wie Methylamino, Methylethylamino, n- und i-Propylamino und Methyl-n-Butylamino; Acylreste wie Carboxyl; Carboxy mit vorzugsweise 2 bis 4, insbesondere 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, wie Carbomethoxy und Carboethoxy; Alkylsulfinyl mit 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, Halogenalkylsulfinyl mit 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 Halogenatomen wie Trifluormethylsulfinyl mit 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 Kohlenstoffatomen mit 1 bis 5 Halogenatomen wie Trifluormethylsulfinyl; Sulfonyl (-SO₃H); Alkylsulfonyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methylsulfonyl und Ethylsulfonyl; Halogenalkylsulfonyl mit 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 Halogenatomen wie Trifluormethylsulfonyl, Perfluor-t,n,s-butylsulfonyl; Arylsulfonyl mit vorzugsweise 6 oder 10 Arylkohlenstoffatomen, wie Phenylsulfonyl; Acyl, Aryl, Aryloxy, Heteroaryl, Heteroaryloxy, die ihrerseits einen der oben genannten Substituenten
- H
|
—C=N—O—Alkyl
- tragen können sowie der Formiminorest —C=N—O—Alkyl.

- 20 Bevorzugt werden Verbindungen der Formel (I) eingesetzt, in welcher R¹, R², R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander für Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder Phenyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, C₁₋₄-Alkyl, OH, C₁₋₄-Alkoxy, sowie für Benzyl oder Phenylethyl stehen, die gegebenenfalls durch die bei Phenyl angegebenen Reste substituiert sein können;
- 25 R³ bis R¹⁰ die oben angegebene Bedeutung haben, wobei mindestens einer dieser Reste für Benzyl steht, dessen Phenylierung sulfenyliert, sulfonyliert oder phosphoryliert ist.

- Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R¹, R², R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder n-, s-, t-Butyl stehen,

R³, R⁵, R⁷, R⁹ für Wasserstoff, geradketiges C₁₋₅-Alkyl oder verzweigtes C₄₋₅-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, die gegebenenfalls durch C₁₋₄-Alkoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, Imidazolyl, Indolyl oder C₁₋₄-Alkylthio, insbesondere Methylthio, Ethylthio substituiert sein kann sowie für Isobutyl oder s-Butyl und ferner für Phenyl, Benzyl, Phenethyl oder Hetaryl methyl steht, die gegebenenfalls durch Nitro, oder einen Rest -NR¹³R¹⁴, wobei R¹³ und R¹⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl stehen oder R¹³ und R¹⁴ gemeinsam mit dem angrenzenden N-Atom für einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring stehen, der gegebenenfalls durch weitere O-, S- und N-Atome unterbrochen sein kann und gegebenenfalls durch C₁₋₄-Alkyl substituiert ist, oder durch Halogen insbesondere Chlor substituiert sein können.

R⁴, R⁶, R⁸, R¹⁰ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, Vinyl, Cyclohexyl, die gegebenenfalls durch Methoxy, Ethoxy, Imidazolyl, Indolyl, Methylthio, Ethylthio substituiert sein können sowie für Isopropyl, s-Butyl ferner für gegebenenfalls halogensubstituiertes Phenyl, Benzyl, Phenylethyl oder Hetaryl methyl stehen,

wobei mindestens einer der Reste R³ oder R¹⁰ für Benzyl steht, dessen Phenylrest durch einen der oben angegebenen Sulfonyl-, Sulfenyl- oder Phosphorylreste substituiert ist.

Die neuen aromatischen sulfonylierten, sulfenyierten, thiocyanierten oder phosphorylierten cyclischen Depsipeptide der Formel (I) sowie deren Saureadditions-Salze und Metallsalz-Komplexe besitzen sehr gute antihelminthische Eigenschaften und können bevorzugt im Bereich der Veterinärmedizin eingesetzt werden. Überraschenderweise zeigen sie bei der Bekämpfung von Wurmerkrankungen eine bessere Wirksamkeit konstitutionell ähnliche, vorbekannte Verbindungen gleicher Wirkungsrichtung.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens werden als Sulfonylierungs- und Sulfenylierungsreagenzien Halogensulfonsäuren (HalSO₃H), insbesondere Chlorsulfonsäure, sowie deren Derivate, Dihalogensulfid, insbesondere Dichlorsulfid sowie seine Derivate, Halogensulfensäure, insbesondere Chlorsulfensäure, Sulfenylhalogenide, insbesondere Sulfenylchloride, Disulfide, Schwefelsäure

(Oleum) gegebenenfalls in einem gegen die Reagenzien inerten Verdünnungsmittel sowie gegebenenfalls in Gegenwart von Lewis-Säuren eingesetzt.

5 Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens werden als Thiocyanierungsreagenzien Rhodanidsalze, insbesondere Kupfer(II)rhodanid und Ammoniumrhodanid oder Dirhodan ((SCN)₂), gegebenenfalls in einem gegen die Reagenzien inerten Verdünnungsmittel sowie gegebenenfalls in Gegenwart von Lewis-Säuren eingesetzt.

10 Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens werden als Phosphorylierungsreagenzien Phosphorhalogenide, insbesondere Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid, gegebenenfalls in einem gegen die Reagenzien inerten Verdünnungsmittel sowie gegebenenfalls in Gegenwart von Lewis-Säuren eingesetzt.

Als Lewis-Säuren werden genannt: AlCl₃, TiCl₄, BF₃·OEt₂, SbCl₅, SnCl₄, CuCl₂, FeCl₃, SnCl₂, AgBF₄, AgSbF₆, AgClO₄, LiClO₄, Br₂.

15 Die Umsetzung erfolgt bei Temperaturen von 0 bis 150°C, bevorzugt bei 0 bis 80°C, besonders bevorzugt bei 0 bis 60°C.

20 Als Verdünnungsmittel kommen alle gegenüber den Reagenzien inerten organischen Lösungsmittel in Frage. Hierzu gehören insbesondere aliphatische und aromatische, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Pentan, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Petrolether, Benzin, Ligroin, Benzol, Toluol, Methylenchlorid, Ethylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol und o-Dichlorbenzol, ferner Ether wie Diethyl- und Dibutylether, Glykoldimethylether und Diglykoldimethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan, weiterhin Ketone, wie Aceton, Methylether-, Methylisopropyl- und Methylisobutylketon, außerdem Ester, wie Essigsäure-methylester und -ethylester, ferner Nitrile, wie z.B. Acetonitril und Propionitril, Benzonitril, Glutarsäuredinitril, darüberhinaus Amide, wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, sowie Dimethylsulfoxid, Tetramethylensulfon und Hexamethylphosphorsäuretriamid.

25 Die Depsipeptide werden mit einem Überschuß Reagenz (5 bis 10 Äquivalente) und einem Überschuß Lewis-Säure (15 bis 20 Äquivalente) umgesetzt.

Nach erfolgter Umsetzung wird das Verdünnungsmittel abdestilliert und die sulfonylierten, sulfenylierten, thiocyanierten oder phosphorylierten Verbindungen der Formel (I) in üblicher Weise, z.B. chromatographisch, gereinigt.

Die Wirkstoffe eignen sich bei günstiger Warmblütertoxizität zur Bekämpfung von pathogenen Endoparasiten, die bei Menschen und in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren vorkommen. Sie sind dabei gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien der Schädlinge sowie gegen resistente und normal sensible Arten wirksam. Durch die Bekämpfung der pathogenen Endoparasiten sollen Krankheit, Todefälle und Leistungsminderungen (z.B. bei der Produktion von Fleisch, Milch, Wolle, Häuten, Eiern, Honig usw.) vermindert werden, so daß durch den Einsatz der Wirkstoffe eine wirtschaftlichere und einfachere Tierhaltung möglich ist. Zu den pathogenen Endoparsiten zählen Cestoden, Trematoden, Nematoden, Acantocephalen insbesondere:

Aus der Ordnung der Pseudophyllidea z.B.: *Diphyllobothrium* spp., *Spirometra* spp., *Schistocephalus* spp., *Ligula* spp., *Bothridium* spp., *Diphlogonoporus* spp..

Aus der Ordnung der Cyclophyllidea z.B.: *Mesocestoides* spp., *Anoplocephala* spp., *Paranoplocephala* spp., *Moniezia* spp., *Thysanosoma* spp., *Thysaniezia* spp., *Avitellina* spp., *Stilesia* spp., *Cittotaenia* spp., *Andyra* spp., *Bertiella* spp., *Taenia* spp., *Echinococcus* spp., *Hydatigera* spp., *Davainea* spp., *Raillietina* spp., *Hymenolepis* spp., *Echinolepis* spp., *Echinocotyle* spp., *Diorchis* spp., *Dipylidium* spp., *Joyeuxiella* spp., *Diplopylidium* spp..

Aus der Unterklasse der Monogenea z.B.: *Gyrodactylus* spp., *Dactylogyurus* spp., *Polystoma* spp..

Aus der Unterklasse der Digenea z.B.: *Diplostomum* spp., *Posthodiplostomum* spp., *Schistosoma* spp., *Trichobilharzia* spp., *Ornithobilharzia* spp., *Austrobilharzia* spp., *Gigantobilharzia* spp., *Leucochloridium* spp., *Brachylaima* spp., *Echinostoma* spp., *Echinoparyphium* spp., *Echinochasmus* spp., *Hypoderæum* spp., *Fasciola* spp., *Fascioloides* spp., *Fasciolopsis* spp., *Cyclocoelum* spp., *Typhlocoelum* spp., *Paramphistomum* spp., *Calicophoron* spp., *Cotylophoron* spp., *Gigantocotyle* spp., *Fischoederius* spp., *Gastrothylacus* spp., *Notocotylus* spp., *Catatropis* spp., *Plagiorchis* spp., *Prosthogonimus* spp., *Dicrocoelium* spp., *Eurytrema* spp., *Troglotrema* spp., *Paragonimus* spp., *Collyriclum* spp., *Nanophyetus* spp.,

- 10 -

Opisthorchis spp., Clonorchis spp. Metorchis spp., Heterophyes spp., Metagonimus spp..

Aus der Ordnung der Enoplida z.B.: Trichuris spp., Capillaria spp., Trichomosoides spp., Trichinella spp..

- 5 **Aus der Ordnung der Rhabditia z.B.: Micronema spp., Strongyloides spp..**

Aus der Ordnung der Strongylida z.B.: Stronylus spp., Triodontophorus spp., Oesophagodontus spp., Trichonema spp., Gyalocephalus spp., Cylindropharynx spp., Poteriostomum spp., Cyclococercus spp., Cylicostephanus spp., Oesophagostomum spp., Chabertia spp., Stephanurus spp., Ancylostoma spp., Uncinaria spp., Bunostomum spp., Globocephalus spp., Syngamus spp., Cyathostoma spp., Metastrongylus spp., Dictyocaulus spp., Muellerius spp., protostrongylus spp., Neostrongylus spp., Cystocaulus spp., Pneumostrongylus spp., Spicocaulus spp., Elaphostrongylus spp., Parelaphostrongylus spp., Crenosoma spp., Paracrenosoma spp., Angiostrongylus spp., Aelurostrongylus spp., Filaroides spp., Parafilaroides spp., Trichostrongylus spp., Haemonchus spp., Ostertagia spp., Marshallagia spp., Cooperia spp., Nematodirus spp., Hyostrongylus spp., Obeliscoides spp., Amidostomum spp., Ollulanus spp..

Aus der Ordnung der Oxyurida z.B.: Oxyuris spp., Enterobius spp., Passalurus spp., Syphacia spp., Aspicularis spp., Heterakis spp..

- 20 **Aus der Ordnung der Ascaridia z.B.: Ascaris spp., Toxascaris spp., Toxocara spp., Parascaris spp., Anisakis spp., Ascaridia spp..**

Aus der Ordnung der Spirurida z.B.: Gnathostoma spp., Physaloptera spp., Thelazia spp., Gongylonema spp., Habronema spp., Parabronema spp., Draschia spp., Dracunculus spp..

- 25 **Aus der Ordnung der Filariida z.B.: Stephanofilaria spp., Parafilaria spp., Setaria spp., Loa spp., Dirofilaria spp., Litomosoides spp., Brugia spp., Wuchereria spp., Onchocerca spp..**

Aus der Ordnung der Gigantorhynchida z.B.: Filicollis spp., Moniliformis spp., Macracanthorhynchus spp., Prosthenorhchis spp..

- 11 -

Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztiere wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär, Vögel wie z.B. Hühner, Gänse, Puten, Enten, Süß- und Salzwasserfische wie z.B. Forellen, Karpfen, Aale,

5 Reptilien, Insekten wie z.B. Honigbiene und Seidenraupe.

Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

Zu den Hobbytieren gehören Hunde und Katzen.

Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

10 Die Anwendung der Wirkstoffe erfolgt direkt oder in Form von geeigneten Zubereitungen enteral, parenteral, dermal, nasal, durch Behandlung der Umgebung oder mit Hilfe wirkstoffhaltiger Formkörper wie z.B. Streifen, Platten, Bänder, Halsbänder, Ohrmarken, Gliedmaßenbänder, Markierungsvorrichtungen.

15 Die enterale Anwendung der Wirkstoffe geschieht z.B. oral in Form von Pulver, Tabletten, Kapseln, Pasten, Tränken, Granulaten, oral applizierbaren Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Boli, medikiertem Futter oder Trinkwasser. Die dermale Anwendung geschieht z.B. in Form des Tauchens (Dippen), Sprühens (Sprayen) oder Aufgießens (pour-on and spot-on). Die parenterale Anwendung geschieht z.B. in Form der Injektion (intramuskulär, subcutan, intravenös, 20 intraperitoneal) oder durch Implantate.

Geeignete Zubereitungen sind:

Lösungen wie Injektionslösungen, orale Lösungen, Konzentrate zur oralen Verabreichung nach Verdünnung, Lösungen zum Gebrauch auf der Haut oder in Körperhöhlen, Aufgußformulierungen, Gele;

25 Emulsionen und Suspension zur oralen oder dermalen Anwendung sowie zur Injektion; Halbfeste Zubereitungen;

Formulierungen bei denen der Wirkstoff in einer Salbengrundlage oder in einer Öl in Wasser oder Wasser in Öl Emulsionsgrundlage verarbeitet ist;

Feste Zubereitungen wie Pulver, Premixe oder Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln; Aerosole und Inhalate, wirkstoffhaltige Formkörper.

Injektionslösungen werden intravenös, intramuskulär und subcutan verabreicht.

5 Injektionslösungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst wird und eventuell Zusätze wie Lösungsvermittler, Säuren, Basen, Puffersalze, Antioxidantien, Konservierungsmittel zugefügt werden. Die Lösungen werden steril filtriert und abgefüllt.

10 Als Lösungsmittel seien genannt: Physiologisch verträgliche Lösungsmittel wie Wasser, Alkohole wie Ethanol, Butanol, Benzylalkohol, Glycerin, Propylenglykol, Polyethylenglykole, N-Methyl-pyrrolidon, sowie Gemische derselben.

Die Wirkstoffe lassen sich gegebenenfalls auch in physiologisch verträglichen pflanzlichen oder synthetischen Ölen, die zur Injektion geeignet sind, lösen.

15 Als Lösungsvermittler seien genannt: Lösungsmittel, die die Lösung des Wirkstoffs im Hauptlösungsmittel fördern oder sein Ausfallen verhindern. Beispiele sind Polyvinylpyrrolidon, polyoxyethyliertes Rhizinusöl, polyoxyethylierte Sorbitanester.

Konservierungsmittel sind: Benzylalkohol, Trichlorbutanol, p-Hydroxybenzoësäure-ester, n-Butanol.

20 Orale Lösungen werden direkt angewendet. Konzentrate werden nach vorheriger Verdünnung auf die Anwendungskonzentration oral angewendet. Orale Lösungen und Konzentrate werden wie oben bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt, wobei auf steriles Arbeiten verzichtet werden kann.

25 Lösungen zum Gebrauch auf der Haut werden aufgeträufelt, aufgestrichen, eingerieben, aufgespritzt oder aufgesprüht. Diese Lösungen werden wie oben bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt.

Es kann vorteilhaft sein, bei der Herstellung Verdickungsmittel zuzufügen. Verdickungsmittel sind: Anorganische Verdickungsmittel wie Bentonite, kolloidale

Kieselsäure, Aluminiummonostearat, organische Verdickungsmittel wie Cellulosederivate, Polyvinylalkohole und deren Copolymere, Acrylate und Metacrylate.

Gele werden auf die Haut aufgetragen oder aufgestrichen oder in Körperhöhlen eingebracht. Gele werden hergestellt indem Lösungen, die wie bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt worden sind, mit soviel Verdickungsmittel versetzt werden, daß eine klare Masse mit salbenartiger Konsistenz entsteht. Als Verdickungsmittel werden die weiter oben angegebenen Verdickungsmittel eingesetzt.

Aufgieß-Formulierungen werden auf begrenzte Bereiche der Haut aufgegossen oder aufgespritzt, wobei der Wirkstoff die Haut durchdringt und systemisch wirkt.

Aufgieß-Formulierungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in geeigneten hautverträglichen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen gelöst, suspendiert oder emulgiert wird. Gegebenenfalls werden weitere Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, Haftmittel zugefügt.

Als Lösungsmittel seien genannt: Wasser, Alkanole, Glycole, Polyethylenglycole, Polypropylenglycole, Glycerin, aromatische Alkohole wie Benzylalkohol, Phenylethanol, Phenoxyethanol, Ester wie Essigester, Butylacetat, Benzylbenzoat, Ether wie Alkylenglykolalkylether wie Dipropylenglykolmonomethylether, Diethylenglykolmono-butylether, Ketone wie Aceton, Methylethylketon, aromatische und/oder aliphatische Kohlenwasserstoffe, pflanzliche oder synthetische Öle, DMF, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, 2,2-Dimethyl-4-oxy-methylen-1,3-dioxolan.

Farbstoffe sind alle zur Anwendung am Tier zugelassenen Farbstoffe, die gelöst oder suspendiert sein können.

Resorptionsfördernde Stoffe sind z.B. DMSO, spreitende Öle wie Isopropylmyristat, Dipropylenglykolpelargonat, Silikonöle, Fettsäureester, Triglyceride, Fettalkohole.

Antioxidantien sind Sulfite oder Metabisulfite wie Kaliummetabisulfat, Ascorbinsäure, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol.

Lichtschutzmittel sind z.B. Novantisolsäure.

Haftmittel sind z.B. Cellulosederivate, Stärkederivate, Polyacrylate, natürliche Polymere wie Alginat, Gelatine.

Emulsionen können oral, dermal oder als Injektionen angewendet werden.

Emulsionen sind entweder vom Typ Wasser in Öl oder vom Typ Öl in Wasser.

- 5 Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff entweder in der hydrophoben oder in der hydrophilen Phase löst und diese unter Zuhilfenahme geeigneter Emulgatoren und gegebenenfalls weiterer Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, viskositätsverhöhende Stoffe, mit dem Lösungsmittel der anderen Phase homogenisiert.
 - 10 Als hydrophobe Phase (Öle) seien genannt: Paraffinöle, Silikonöle, natürliche Pflanzenöle wie Sesamöl, Mandelöl, Rizinusöl, synthetische Triglyceride wie Capryl/Caprinsäure-biglycerid, Triglyceridgemisch mit Pflanzenfettsäuren der Kettenlänge C₈₋₁₂ oder anderen speziell ausgewählten natürlichen Fettsäuren. Partialglyceridgemische gesättigter oder ungesättigter eventuell auch hydroxylgruppenhaltiger Fettsäuren, Mono- und Diglyceride der C_{8/C₁₀}-Fettsäuren.
 - 15 Fettsäureester wie Ethylstearat, Di-n-butyryl-adipat, Laurinsäurehexylester, Dipropylenglykolpelargonat, Ester einer verzweigten Fettsäure mittlerer Kettenlänge mit gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C_{16-C₁₈}, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C_{12-C₁₈}, Isopropylstearat, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Ethyloleat, Milchsäureethylester, wachsartige Fettsäureester wie künstliches Entenbürzeldrüsenfett, Dibutylphthalat, Adipinsäurediisopropylester, letzterem verwandte Estergemische u.a.
 - 20 Fettsäurealcole wie Isotridecylalkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearyl-alkohol, Oleylalkohol.
 - 25 Fettsäuren wie z.B. Ölsäure und ihre Gemische.
- Als hydrophile Phase seien genannt:
- Wasser, Alkohole wie z.B. Propylenglycol, Glycerin, Sorbitol und ihre Gemische.

- 15 -

Als Emulgatoren seien genannt: nichtionogene Tenside, z.B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethyliertes Sorbitan-monooleat, Sorbitanmonostearat, Glycerin-monostearat, Polyoxyethylstearat, Alkylphenolpolyglykolether;

ampholytische Tenside wie Di-Na-N-lauryl-β-iminodipropionat oder Lecithin;

- 5 anionaktive Tenside, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono/Dialkyl-polyglykoletherorthophosphorsäureester-monoethanolaminsalz;
- kationaktive Tenside wie Cetyltrimethylammoniumchlorid.

Als weitere Hilfsstoffe seien genannt: Viskositätserhöhende und die Emulsion stabilisierende Stoffe wie Carboxymethylcellulose, Methylcellulose und andere Cellulose- und Stärke-Derivate, Polyacrylate, Alginat, Gelatine, Gummi-arabicum, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Copolymere aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid, Polyethylenglykole, Wachse, kolloidale Kieselsäure oder Gemische der aufgeführten Stoffe.

15 Suspensionen können oral, dermal oder als Injektion angewendet werden. Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff in einer Trägerflüssigkeit gegebenenfalls unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe wie Netzmittel, Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien Lichtschutzmittel suspendiert.

Als Trägerflüssigkeiten seien alle homogenen Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische genannt.

20 Als Netzmittel (Dispergiermittel) seien die weiter oben angegebene Tenside genannt.

Als weitere Hilfsstoffe seien die weiter oben angegebenen genannt.

Halbfeste Zubereitungen können oral oder dermal verabreicht werden. Sie unterscheiden sich von den oben beschriebenen Suspensionen und Emulsionen nur durch ihre höhere Viskosität.

- 16 -

Zur Herstellung fester Zubereitungen wird der Wirkstoff mit geeigneten Trägerstoffen gegebenenfalls unter Zusatz von Hilfsstoffen vermischt und in die gewünschte Form gebracht.

- 5 Als Trägerstoffe seien genannt alle physiologisch verträglichen festen Inertstoffe. Als solche dienen anorganische und organische Stoffe. Anorganische Stoffe sind z.B. Kochsalz, Carbonate wie Calciumcarbonat, Hydrogencarbonate, Aluminiumoxide, Kieselsäuren, Tonerden, gefälltes oder kolloidales Siliciumdioxid, Phosphate.
- 10 Organische Stoffe sind z.B. Zucker, Zellulose, Nahrungs-und Futtermittel wie Milchpulver, Tiermehle, Getreidemehle und -schrote, Stärken.
- Hilfsstoffe sind Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Farbstoffe, die bereits weiter oben aufgeführt worden sind.
- 15 Weitere geeignete Hilfsstoffe sind Schmier- und Gleitmittel wie z.B. Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, Bentonite, zerfallsfördernde Substanzen wie Stärke oder quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Bindemittel wie z.B. Starke Gelatine oder lineares Polyvinylpyrrolidon sowie Trockenbindemittel wie mikrokristalline Cellulose.
- 20 Die Wirkstoffe können in den Zubereitungen auch in Mischung mit Synergisten oder mit anderen Wirkstoffen, die gegen pathogene Endoparasiten wirken vorliegen. Solche Wirkstoffe sind z.B. L-2,3,5,6-Tetrahydro-6-phenyl-imidazothiazol, Benzimidazolcarbamate, Praziquantel, Pyrantel, Febantel.
- Anwendungsfertige Zubereitungen enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 10 ppm - 20 Gewichtsprozent, bevorzugt von 0,1-10 Gewichtsprozent.
- 25 Zubereitungen die vor Anwendung verdünnt werden, enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 0,5-90 Gew.-%, bevorzugt von 5 bis 50 Gewichtsprozent.
- Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 1 bis etwa 100 mg Wirkstoff je kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Beispiel A

In vivo Nematodentest

Haemonchus contortus / Schaf

5 Experimentell mit *Heamonchus contortus* infizierte Schafe wurden nach Ablauf der Präpatenzzeit des Parasiten behandelt. Die Wirkstoffe wurden als reiner Wirkstoff in Gelatinekapseln oral appliziert (p.o) oder als Lösung intravenös injiziert (i.v.).

Der Wirkungsgrad wird dadurch bestimmt, daß man die mit dem Kot ausgeschiedenen Wurmeier vor und nach der Behandlung quantitativ auszählt.

10 Ein völliges Sistieren der Eiausscheidung nach der Behandlung bedeutet, daß die Würmer abgetrieben wurden oder so geschädigt sind, daß sie keine Eier mehr produzieren (Dosis effectiva).

Geprüfte Wirkstoffe und wirksame Dosierungen (Dosis effectiva) sind aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich.

15 Beispiel Nr.	Dosis effectiva in mg/kg	
	p.o	i.v.
1	0,5	0,5

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe geht aus den nachfolgenden Beispielen hervor.

Herstellungsbeispiele

1. Allgemeine Verfahrensschrift für die Chlorsulfonierung

- 5 Eine Lösung eines Depsipeptids (0,523 mmol) in Dichlormethan wird bei 0°C mit Chlorsulfinsäure (37,3 mmol) versetzt, 2 Stunden bei 0°C und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bei 0°C in Aceton (50 ml) eingetropft. Anschließend wird bei 0°C mit Morpholin (79,4 mmol) versetzt und 12 Stunden bei 60°C nachgerührt. Nach dieser Zeit wird eingeeengt, in Wasser aufgenommen und mit Dichlormethan extrahiert (3 x). Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit dem Laufmittel tert.-Butylmethylether-Cyclohexan-Methanol = 10:1:0,4 gereinigt. Es werden Depsipeptide der Formel (I) erhalten, in welcher die Substituenten die folgende Bedeutung haben.
- 10

15 2. Allgemeine Vorschrift für die Sulfonierung

- Das entsprechende Depsipeptid (1,05 mmol) wird in 0°C kaltes Oleum (20 %, 25 ml) eingetragen und 1 bis 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird auf 250 ml Eis gegossen und mit $\text{Ba}(\text{OH})_2$ neutralisiert. Der Rückstand wird abfiltriert und dreimal mit Wasser gewaschen. Das Filtrat wird auf 5 bis 10 ml eingeeengt und über einen stark sauren Ionenaustauscher (50 g) mit Wasser chromatographiert. Nach Einengen des Lösungsmittels werden die Depsipeptide der Formel (I) erhalten.
- 20

3. Allgemeine Vorschrift für die Phosphorylierung

- Zu einer auf -10°C gekühlten Suspension von PCl_3 (3 Äquivalente), AlCl_3 (3 Äquivalente) und dem Depsipeptid in Tetrachlormethan wird tropfenweise Sulfonylchlorid (3 Äquivalente) zugegeben. Es wird 1 Minute bei 70°C nachgerührt und überschüssiges SO_2Cl_2 im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in Tetrachlormethan aufgenommen und unter Kühlung langsam mit einem Überschuß eines Alkohols oder Amins versetzt. Das Reaktionsgemisch wird mehrfach mit
- 25

wenig Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Säulenchromatographie des Rückstandes an Kieselgel liefert die Depsipeptide der Formel (I).

4. Allgemeine Vorschrift für die Sulfonylierung

5 SbCl_5 (0,15 mmol) und AgSbF_6 (0,15 mmol) werden in 2 ml 1,2-Dichlorethan bei Raumtemperatur vorgelegt, dann wird eine Lösung von Dimethyldisulfid (0,5 mmol) in Dichlormethan (2 ml) zugetropft und zuletzt eine Lösung des Depsipeptids (1,0 mmol) in 1,2-Dichlorethan zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird für 3 bis 6 Stunden zum Rückfluß erhitzt und nach Abkühlen mit ges. wäßriger NaHCO_3 -Lösung gequenscht. Es wird dreimal mit Wasser gewaschen, 10 über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Säulenchromatographie des Rückstandes an Kieselgel liefert die Depsipeptide der Formel (I).

5. Allgemeine Vorschrift für die Thiocyanierung

15 Eine Lösung des Depsipeptides (1,0 mmol) in Eisessig (5 ml) wird mit $\text{Ca}(\text{SCN})_2$ (2 bis 5 mmol) umgesetzt und bei 60°C gerührt. Nach Abkühlen und Filtrieren wird mit Wasser verdünnt, mit NaHCO_3 -Lösung neutralisiert und mit Ethylacetat extrahiert. Säulenchromatographie des Rückstandes an Kieselgel liefert die Depsipeptide der Formel (I).

Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹	R ¹²	FAB-MS	
	Me	Me	SO ₂ -N [Cyclohexyl]	iBu	Me	iBu	SO ₂ -N [Cyclohexyl]	iBu	Me	iBu	Me	Me	1247 (100, M ⁺ +H)	
1	Me													
2	"	"	SO ₂ -N [2-hydroxyethyl]	"	"	"	SO ₂ -N [2-hydroxyethyl]	"	"	"	"	"		
3	"	"	SO ₂ -N [2-hydroxyethyl]	"	"	"	SO ₂ -N [2-hydroxyethyl]	"	"	"	"	"		
4	"	"	SO ₂ -N [2-hydroxyethyl]	"	"	"	SO ₂ -N [2-hydroxyethyl]	"	"	"	"	"		
5	"	"	SO ₂ -N [2-hydroxyethyl]	"	"	"	SO ₂ -N [2-hydroxyethyl]	"	"	"	"	"		
6	"	"	SO ₂ -N [2-hydroxyethyl]	"	"	"	SO ₂ -N [2-hydroxyethyl]	"	"	"	"	"		

Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹	R ¹²	FAB-MS
7	-	-	<chem>SO2NHC1CCOC1</chem>	-	-	-	<chem>SO2NHC1CCOC1</chem>	-	-	-	-	-	
8	-	-	<chem>SO2N(Me)C1CCOC1</chem>	-	-	-	<chem>SO2N(Me)C1CCOC1</chem>	-	-	-	-	-	
9	-	-	<chem>SO2OMe</chem>	-	-	-	<chem>SO2OMe</chem>	-	-	-	-	-	
10	-	-	<chem>SO2OPh</chem>	-	-	-	<chem>SO2OPh</chem>	-	-	-	-	-	
11	-	-	<chem>SO2OBu</chem>	-	-	-	<chem>SO2OBu</chem>	-	-	-	-	-	
12	-	-	<chem>SO2OCH2C1CCOC1</chem>	-	-	-	<chem>SO2OCH2C1CCOC1</chem>	-	-	-	-	-	
13	-	-	<chem>SO2O(CH2)2OMe</chem>	-	-	-	<chem>SO2O(CH2)2OMe</chem>	-	-	-	-	-	
14	-	-	<chem>SO2O(CH2)2N1CCOC1</chem>	-	-	-	<chem>SO2O(CH2)2N1CCOC1</chem>	-	-	-	-	-	
15	-	-	<chem>SO2OH</chem>	-	-	-	<chem>SO2OH</chem>	-	-	-	-	-	
16	-	-	<chem>S-CN</chem>	-	-	-	<chem>S-CN</chem>	-	-	-	-	-	

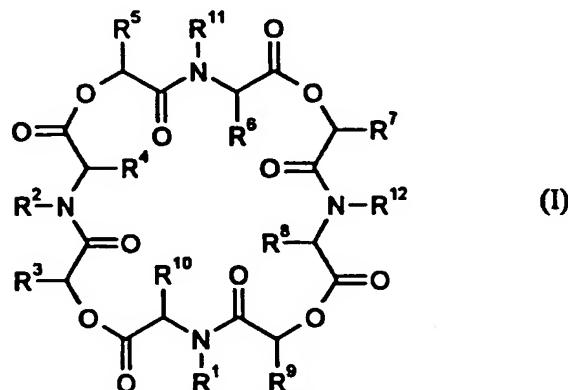
Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹	R ¹²	FAB-MS
17	-	-	S-Me	-	-	-	S-Me	-	-	-	-	-	-
18	-	-	S-Ph	-	-	-	S-Ph	-	-	-	-	-	-
19	-	-	S-Pyridyl	-	-	-	S-Pyridyl	-	-	-	-	-	-
20	-	-	S-CH ₂ -CH ₂ -OMe	-	-	-	S-CH ₂ -CH ₂ -OMe	-	-	-	-	-	-
21	-	-	S-CH ₂ -CH ₂ -NMe ₂	-	-	-	S-CH ₂ -CH ₂ -NMe ₂	-	-	-	-	-	-
22	-	-	O=P-OEt OEt	-	-	-	O=P-OEt OEt	-	-	-	-	-	-
23	-	-	O=P-OPh OPh	-	-	-	O=P-OPh OPh	-	-	-	-	-	-
24	-	-	O=P-O-CH ₂ -CH ₂ -OMe O-CH ₂ -CH ₂ -OMe	-	-	-	O=P-O-CH ₂ -CH ₂ -OMe O-CH ₂ -CH ₂ -OMe	-	-	-	-	-	-

Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹	R ¹²	FAB-MS
25	*	O=P-O-CH ₂ -CH ₂ -N(OC(=O)C ₂ C ₁ CCOC ₁ C ₂) ₂	*	*	O=P-O-CH ₂ -CH ₂ -N(OC(=O)C ₂ C ₁ CCOC ₁ C ₂) ₂	*	*	*	*	*	
26	*	O=P-NEt ₂		*	O=P-NEt ₂		*	O=P-NPh ₂		*	*	*	
27	*	O=P-NEt ₂		*	O=P-NPh ₂		*	O=P-NPh ₂		*	*	*	
28	*	O=P-N(CH ₂ -CH ₂ -OMe) ₂		*	O=P-N(CH ₂ -CH ₂ -OMe) ₂		*	O=P-N(CH ₂ -CH ₂ -OMe) ₂		*	*	*	

Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹	R ¹²	FAB-MS
29	*	-	$\text{O}=\text{P}-\text{N}(\text{CH}_2\text{-}\text{CH}_2\text{-}\text{NMMe}_2)_2$	-	-	-	$\text{O}=\text{P}-\text{N}(\text{CH}_2\text{-}\text{CH}_2\text{-}\text{NMMe}_2)_2$	-	-	-	-	-	
30	*	-	$\text{O}=\text{P}-\text{N}(\text{CH}_2\text{-}\text{CH}_2\text{-}\text{NMMe}_2)_2$	-	-	-	$\text{O}=\text{P}-\text{N}(\text{CH}_2\text{-}\text{CH}_2\text{-}\text{NMMe}_2)_2$	-	-	-	-	-	

Patentansprüche

1. Verfahren zur aromatischen Sulfonylierung, Sulfenylierung, Thiocyanierung und Phosphorylierung von cyclischen Depsipeptiden mit 6 bis 24 Ringatomen, die aus α -Hydroxycarbonsäuren und α -Aminosäuren aufgebaut sind und mindestens einen Phenylrest enthalten, dadurch gekennzeichnet, daß man diese cyclischen Depsipeptide mit Sulfonylierungs-, Sulfenylierungs-, Thiocyanierungs- oder Phosphorylierungsreagenzien gegebenenfalls in Gegenwart von Katalysatoren, Hilfsstoffen und/oder Verdünnungsmitteln umsetzt.
- 5
- 10 2. Aromatisch sulfonierte, sulfenylierte, thiocyanierte und/oder phosphorylierte cyclische Depsipeptide mit 6 bis 24 Ringatomen, die aus α -Hydroxycarbonsäuren und α -Aminosäuren aufgebaut sind und mindestens einen Phenylrest enthalten, der sulfoniert, sulfenyliert, thiocyaniert oder phosphoryliert ist.
- 15 3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



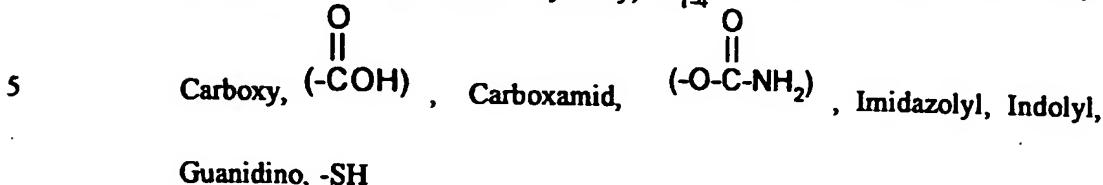
in welcher mindestens einer der Reste

20 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ für Phenyl oder Benzyl steht, das durch einen Sulfonyl-, Sulfenyl-, Thiocyan- oder Phosphorylrest substituiert ist

und in welcher ansonsten die Reste

R^1 , R^2 , R^{11} und R^{12} für Wasserstoff, gegebenenfalls substituierte Reste C_{1-8} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, Aralkyl, Aryl stehen,

R^3, R^5, R^7, R^9 für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C_{1-8} -Alkyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy, C_{1-4} -Alkoxy, Aryloxy, Hetaryloxy,

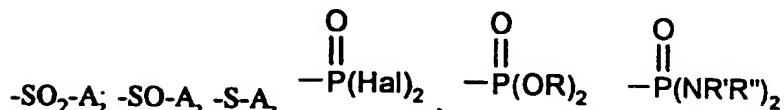


oder C₁₋₄-Alkylthio substituiert sein kann, ferner für gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Aralkyl stehen.

10 R^4, R^6, R^8, R^{10} für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C_{1-8} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{3-7} -Cycloalkyl steht, die gegebenenfalls durch Hydroxy, C_{1-4} -Alkoxy, Carboxy, Carboxamid, Imidazolyl, Indolyl, Guanidino, SH oder C_{1-4} -Alkylthio substituiert sein können, sowie für gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Aralkyl stehen.

- 15 4. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 3, in welcher mindestens einer der Reste R^3 bis R^{10} für Benzyl steht, das durch einen Sulfonyl-, Sulfenyl-, Thiocyan- oder Phosphorylrest substituiert ist und in welcher die Reste die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben.

20 5. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 3, in welcher einer oder beide Reste R^3 und R^7 für Benzyl stehen, das durch einen Sulfonyl-, Sulfenyl-, Thiocyan- oder Phosphorylrest der Formeln



substituiert ist.

wobei

Hal für Halogen steht.

- 27 -

- A für Halogen, Hydroxy, -OR, -NH₂, -NHR', -NR'R" steht,
- R für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl oder Aralkyl steht,
- R' für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Aryl oder Aralkyl steht,
- 5 R" für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Aryl oder Aralkyl steht,

und die Reste R' und R" gemeinsam mit dem angrenzenden Stickstoffatom für einen gegebenenfalls substituierten heterocyclischen Rest stehen, der noch weitere Heteroatome wie N, O oder S enthalten kann,

10 und in welcher ansonsten die Reste die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben.

6. Endoparasitizide Mittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem aromatischen sulfonylierten, sulfenylierten, thiocyanierten und/oder phosphorylierten cyclischen Depsipeptid mit 6 bis 24 Ringatomen, die aus α-Hydroxycarbonsäuren und α-Aminosäuren aufgebaut sind und mindestens einen Phenylrest enthalten, der sulfonyliert, sulfenyliert, thiocyaniert oder phosphoryliert ist gemäß Anspruch 2.
- 15
7. Verwendung von aromatischen sulfonylierten, sulfenylierten, thiocyanierten und/oder phosphorylierten cyclischen Depsipeptiden mit 6 bis 24 Ringatomen, die aus α-Hydroxycarbonsäuren und α-Aminosäuren aufgebaut sind und mindestens einen Phenylrest enthalten, der sulfonyliert, sulfenyliert, thiocyaniert oder phosphoryliert ist gemäß Anspruch 2 zur Bekämpfung von Endoparasitiziden.
- 20
8. Verwendung von aromatischen sulfonylierten, sulfenylierten, thiocyanierten und/oder phosphorylierten cyclischen Depsipeptiden mit 6 bis 24 Ringatomen, die aus α-Hydroxycarbonsäuren und α-Aminosäuren aufgebaut sind und mindestens einen Phenylrest enthalten, der sulfonyliert, sulfenyliert, thiocyaniert oder phosphoryliert ist gemäß Anspruch 2 zur Herstellung von endoparasitiziden Mitteln.
- 25